

Thesis

GIESSEN

1966

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Abt.: Prof. Dr. med. Th. v. Uexküll

Untersuchungen über den Zinkgehalt des Serums und der Leukozyten bei Gesunden und bei Diabetikern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Heinz Paulsen
aus Cölbe

Gießen 1966

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Abt.: Prof. Dr. med. Th. v. Uexküll

Untersuchungen über den Zinkgehalt
des Serums und der Leukozyten
bei Gesunden und bei Diabetikern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Heinz Paulsen
aus Cölbe

Gießen 1966

Dekan: Professor Dr.H.-D.Cremer
Referent: Professor Dr.Th.v.Uexküll
Korreferent: Professor Dr.Hj.Staudinger

Tag der mündlichen Prüfung: 6.März 1967

Inhaltsübersicht

I. Einleitung	1
II. Methodik	2
1. Die Absorptionsflammenphotometrie	2
2. Apparatur	2
3. Benutzte Lösungen	3
4. Berechnungsart der Analysenwerte	3
5. Genauigkeit der Methode	3
6. Reinigung der Glasgeräte	3
7. Blutabnahme	4
8. Sedimentation und Gewinnung der Leukozyten	4
9. Behandlung der Proben	5
10. Patientengut	6
III. Versuche	7
IV. Diskussion	22
A. Die verschiedenen Zinkbestimmungsmethoden	22
B. Die allgemeine Bedeutung des Zinks im Stoffwechsel	23
1. Zinkaufnahme und Zinkausscheidung	23
2. Das Zink im Blut	24
a. Das Zink im Serum	24
b. Zink in den Erythrozyten	26
c. Zink in den Leukozyten	27
C. Der Zinkgehalt des Pankreas und experimentelle Ergebnisse bei der Diabeteserzeugung durch zinkbindende Substanzen.	29
1. Der Zinkgehalt des Pankreas	29
2. Die Diabeteserzeugung durch zinkbindende Substanzen	31
D. Klinische Untersuchungen über den Zinkstoffwechsel beim Diabetes mellitus.	34
1. Die Harnzinkausscheidung beim Diabetiker	34
2. Serum- und Leukozytenzink beim Diabetiker	35
V. Zusammenfassung	40
VI. Literaturverzeichnis	41

I. Einleitung

Im Tierexperiment läßt sich durch zinkbindende Substanzen ein Diabetes mellitus erzeugen. Der Zinkreichtum des innersekretorischen Teils des Pankreas deutet möglicherweise eine chemische Verbindung zwischen Zink und Insulin im Pankreas an. Aus dieser Verbindung soll das Zink durch geeignete Reize wieder freigesetzt werden können. Bei der Reaktion zwischen Zink und zinkbindenden Substanzen im Tierversuch lassen sich degenerative Zellveränderungen nachweisen.

Die Rolle des Zinks im Kohlehydratstoffwechsel ist bisher aber nicht geklärt. Ob eine Störung im Zinkstoffwechsel eine Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels bedingt, oder ob sich als Folge eines Diabetes eine Störung des Zinkstoffwechsels entwickelt, bleibt vorderhand offen.

Untersuchungen von Vikbladh (39), Wolff und Amann (43) und Prout und Mitarb. (32) über den Serumzinkgehalt bei Diabetikern im Vergleich zu Gesunden ergaben keine Änderung des Serumzinkspiegels. Demgegenüber beobachteten neuerdings Constam und Mitarb. (7) bei Diabetikern eine signifikante Erhöhung des Plasmazinks.

Erythrozyten und Leukozyten spielen wegen ihres hohen Zinkgehalts im Zinkstoffwechsel eine bedeutende Rolle. So findet sich z.B. bei Leukämien eine beträchtliche Erniedrigung des Leukozytenzinkgehalts. Auch cytochemische Untersuchungen bei malignen Erkrankungen ergaben eine Erniedrigung des Zinkgehalts in den Granulozyten. Deswegen wurde die Methodik sogar zur Frühdiagnose von bösartigen Erkrankungen empfohlen (5, 35).

Zweck der Arbeit war, nochmals zu überprüfen, inwieweit sich beim Diabetes mellitus Veränderungen im Zinkgehalt des Serums nachweisen lassen. Außerdem interessierte uns, ob sich beim Diabetes eventuell auch eine Störung des Zinkstoffwechsels der Leukozyten bemerkbar macht.

II. Methodik

1. Die Absorptionsflammenphotometrie:

Ohne auf die physikalischen Grundlagen im einzelnen einzugehen, soll kurz das Prinzip der Absorptionsflammenphotometrie erläutert werden:

Die monochromatische Strahlung einer Gasentladungslampe, die z.B. Dampf von Na oder Cd oder Mg usw. enthält, geht durch eine Flamme hindurch, in die die zu untersuchende Na-, Cd- bzw. Mg-Lösung hineinzerstäubt wird. Die Größe der Absorption, gemessen an der Stelle der Resonanzlinie, wird aus der Abnahme des Ausschlages am photoelektrischen Messinstrument hinter der Flamme im Vergleich zur leerbrennenden Flamme ermittelt (17).

Entsprechend diesem Prinzip kann auch flammenphotometrisch Zink bestimmt werden.

2. Apparatur:

Verwendet wurden:

- a. ein Beckman-Spektralphotometer vom Typ DU. Die eingestellte Spaltbreite betrug 0,05mm,
- b. eine Hohlkathodenlampe der Firma Hilger, London (Cu/Zn 227), die u.a. die benutzte Zinkresonanzlinie bei 213,856nm emittiert, diente als Hintergrundstrahler,
- c. ein wassergekühlter Hilger-Brenner,
- d. eine Leuchtgas-Pressluft-Flamme zum Verdampfen und Dissoziieren der Analysensubstanz,
- e. ein Ringspaltzerstäuber mit einem Probenverbrauch von 1,0ml/min und
- f. ein Glasgefäß von 3l Inhalt als Zerstäuberammer.

3. Benutzte Lösungen:

Als Eichsubstanz wurde eine Zinkstammlösung von 0,3 mg Zink/100 ml Ionenaustauschwasser benutzt. Zur Einstellung des 0-Punktes diente Ionenaustauschwasser.

4. Berechnungsart der Analysenwerte:

Die einzelnen Proben wurden im Flammenphotometer analysiert. Nach jeder 2.-3. Probe wurde die Extinktion einer Zinkstammlösung (300 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) bestimmt, und diese mit der Extinktion der gemessenen Proben direkt verglichen.

Auf das Aufstellen einer Eichkurve konnte verzichtet werden, da diese, wie Honegger (19) nachgewiesen hat, im Bereich der bei Serumzinkanalysen zu erwartenden Werte geradlinig verläuft.

5. Genauigkeit der Methode:

Um zu einer Aussage über die Genauigkeit des Messverfahrens zu kommen, ermittelte Honegger (19) die Abweichung der einzelnen Messwerte von dem gemeinsamen Mittelwert. Daraus ergab sich ein S (Streuung) = $\pm 0,01\text{ mg}$ Zink pro 100 ml.

6. Reinigung der Glasgeräte:

Leitungswasser und u.U. sogar Aqua destillata enthalten nicht unbeträchtliche Mengen an Zink. Eine Reinigung mit diesen Mitteln allein würde möglicherweise zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Um diese Fehlerquelle möglichst klein zu halten, wurde folgender Reinigungsweg eingeschlagen: Die Geräte wurden mit Wasser gesäubert und, mit Ausnahme der Spritzen, für einige Stunden in

eine 50%-ige Salpetersäure gelegt. Anschließend wurde mit 0,01 n Ammoniaklösung und Ionenaustauschwasser gespült (20).

7. Blutabnahme:

In einem Glaszylinder, der 5 ml EDTA (K-Mg-Salz der Äthylen-diamintetraessigsäure; 0,115 M, pH 7,4) als gerinnungshemmende Substanz enthielt, wurden 45 ccm Venenblut aufgefangen und durch vorsichtiges Schwenken vermischt.

Die ersten 2 - 3 ccm ausfließenden Blutes wurden verworfen.

8. Sedimentation und Gewinnung der Leukozyten:

Das Blut-EDTA-Gemisch wurde in einer 50 ml Rekordspritze zum Sedimentieren aufgehängt.

Nach Engelhardt und Jahnke (10) führt EDTA zu einer Beschleunigung der Sedimentation und verhindert über eine Komplexbindung des Calciums die Gerinnung des Blutes. Als zusätzlicher Effekt zeigt sich eine Anreicherung der Leukozyten im überstehenden Serum.

Die Verwendung von EDTA erwies sich als optimal. Versuche mit MacroDEX und LiqueMin bewährten sich nicht. Es kam wohl zu einer Anreicherung der Leukozyten infolge Verlangsamung der Sedimentation durch die erhöhte Dichte des Mediums, jedoch wurde in der Mehrzahl der Fälle eine Aggregation der weißen Zellen beobachtet, so daß eine exakte Zählung nicht mehr möglich war. Nach Kuschinsky und Lüllmann (23) sind Erythrozytenaggregationen bei Dextranbehandlung durchaus möglich.

Vielleicht tritt ein solcher Effekt auch bei Leukozyten auf, zumal dann, wenn sie in größerer Menge, wie es bei einer Anreicherung der Fall ist, vorhanden sind.

Während der Sedimentationsvorgang bei den Diabetikern fast durchweg nach ca. 2 h abgeschlossen war, dauerte das Absinken bei gesunden Versuchspersonen bedeutend länger. Die hier ermittelten Zeiten schwankten zwischen 3 - 6 h. Durch Inkubation der Spritzen bei 37°C konnte im Gegensatz zu den Angaben von Braunsteiner und Mitarbeitern (4) keine Verbesserung der Sedimentation erzielt werden.

In den Fällen, in denen der Sedimentationsvorgang 4 - 6 h dauerte, konnten nur wenige bzw. überhaupt keine Leukozyten im überstehenden Serum nachgewiesen werden. Der dafür verantwortliche Grund könnte folgender sein: In einer Zeit von 4 - 6 h sinkt eine nicht unbeträchtliche Menge der Leukozyten doch soweit ab, daß sie dann auf den am Boden befindlichen Erythrozyten liegen und dann bei der späteren Serumabtrennung nicht miterfaßt werden können.

Nach Abschluß der Sedimentation wurde das überstehende Serum durch eine mit der Spritze verbundene Glaskanüle in ein Zentrifugenglas gedrückt und anschließend für 5 min. bei 1600 U/min. (600 g) abzentrifugiert. 1 ml Serum zur Serumzinkanalyse wurde abpipettiert und der Rest bis auf die am Boden befindlichen Leukozyten vorsichtig mit der Wasserstrahlpumpe abgehoben. Die Zellen wurden nun in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt und in einer Thoma-Kammer gezählt, wobei Doppelzählungen vorgenommen wurden. Anschließend wurde erneut 5 min. bei 1600 U/min. (600 g) zentrifugiert und die physiologische NaCl-Lösung ebenfalls mit der Wasserstrahlpumpe abgehoben. Die Zellen wurden dann erneut in Kochsalzlösung gewaschen, abzentrifugiert und von der überstehenden Flüssigkeit befreit.

9. Behandlung der Proben:

Das Zink, das mit dem Eiweiß einen Komplex bildet, muß, bevor dieses gefällt wird, herausgelöst werden. Dazu bieten sich Säuren an, die jedoch dann, zumal wenn sie in größeren Mengen benutzt werden, zu Korrosionserscheinungen an Brennern und Zerstäubern führen (19).

Es wurde daher ein von Honegger beschriebenes Verfahren angewendet: Zum Herauslösen des Zinks wurden zu 1 ml Serum 0,02 ml konz. HCl dazugegeben. Entstehende Eiweißkoagula wurden mit dem Glasstab zerrührt. Nach 15 min. Stehen wurde das Eiweiß mit 0,2 ml 20%-iger Trichloressigsäure gefällt, um nach abermaligem Stehen von 15 min. bei 600 g zentrifugiert zu werden.

Der Überstand wurde direkt gemessen (Tabelle 1, Seite 8).

10. Patientengut:

Untersucht wurden gesunde Versuchspersonen und Diabetiker die sowohl mit Diät, Tabletten oder Insulin eingestellt waren. Die Zuckerkranken stammten aus der Diabetikerambulanz der Medizinischen Universitäts-Poliklinik.

Es wurde streng darauf geachtet, daß die untersuchten Diabetiker über längere Zeit eine annähernd gleiche Stoffwechselsituation aufwiesen, wobei Blutzuckerschwankungen von 50 - 70 mg% als oberste Grenze angesehen wurden. Um eine mögliche Abhängigkeit des Serum- und Leukozytenzinks von der Höhe des Blutzuckers festzustellen, wurden die Diabetiker in zwei Gruppen eingeteilt, wobei in die erste Gruppe diejenigen mit Blutzuckerwerten von 150 - 250 mg%, in die Zweite solche mit Werten über 250 mg% eingeordnet wurden.

Weiterhin wurden Alter, Dauer der Erkrankung, Behandlungsschema und bekannte Komplikationen eines jeden Patienten angemerkt.

III. Versuche

A. Es erfolgte eine Serumzinkanalyse bei 25 gesunden Versuchspersonen und 58 Diabetikern, die nach den Blutzuckerwerten in 2 Gruppen eingeteilt waren (Tabelle 1, Seite 8).

Die teilweise exzessiv hohen Serumzinkwerte veranlassten eine Kontrolle bei 4 gesunden Versuchspersonen: Blut wurde entnommen, abzentrifugiert, und jeweils 1 ml Serum in 5 verschiedene Zentrifugengläser abpipettiert, so daß pro Person 5 Bestimmungen vorgenommen werden konnten.

Nach der oben geschilderten Methode wurde das Serum aufgeschlossen und der Überstand gemessen.

Auch bei ein und derselben Person ergab sich eine starke Schwanungsbreite des Serumzinkgehalts (Tabelle 2, Seite 9).

Auch dadurch, daß die von Honegger angegebene Methode durch Zugabe größerer Mengen konz. HCl abgeändert wurde, konnte keine Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden (Tabelle 3, Seite 10).

Tabelle 4, Seite 11 gibt den Vergleich von 2 verschiedenen Salzsäure- und Trichloressigsäurezugaben zum Serum wieder, wobei einmal beide Substanzen im Schuss zugegeben wurden (a), zum anderen sowohl HCl als auch TCA in mehreren kleinen Portionen dem Serum beigemischt wurden (b). Auftretende Koagula wurden fein verrieben.

Es wurden nun aus einem Eiweißpool 5 Zinkanalysen vorgenommen: Aus 10 ml Serum wurde mit 0,2 ml konz. HCl das Zink herausgelöst und anschließend das Eiweiß mit 2 ml TCA gefällt. Sowohl HCl als auch TCA wurden in mehreren Portionen beigegeben.

Damit waren die Ergebnisse bereits wesentlich besser (Tabelle 5, Seite 11).

Um zu prüfen, ob eventuell bei der Serumeiweißfällung Zink in den Eiweißrückstand eingeschlossen wird, wurde in einem weiteren Versuch 1 ml Serum mit einer 1200 µg/100 ml Zinkstammlösung

Tabelle 1:

No.der Ver- suchsperson	Gesunde	Diab.Gruppe 1	Diab.Gruppe 2
	Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$
1	200	700	450
2	1226	956	200
3	194	135	318
4	480	319	284
5	1303	483	1200
6	1064	750	871
7	316	600	281
8	231	279	290
9	1993	560	640
10	231	257	375
11	335	316	333
12	140	335	400
13	150	700	440
14	364	210	257
15	158	248	233
16	217	380	289
17	240	1500	150
18	300	2308	220
19	2425	356	425
20	142	750	331
21	200	182	517
22	540	1600	332
23	395	394	141
24	150	115	214
25		323	1034
26		774	343
27		1941	237
28		129	450
29			300
30			183

Tabelle 2:

No.der Se- rumprobe	Vers.Person 1 Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Vers.Person 2 Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Vers.Person 3 Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Vers.Person 4 Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$
1	720	480	690	1140
2	1470	1050	780	750
3	2460	810	1800	900
4	360	210	1650	2340
5	1380	210	450	1650

Tabelle 3:

No. der Serumprobe	0,02ml HCl		0,04ml HCl		0,06ml HCl		0,08ml HCl		0,1ml HCl	
	Zn in	/ug/100ml	Zn in	/ug/100ml	Zn in	/ug/100ml	Zn in	/ug/100ml	Zn in	/ug/100ml
1	225		375		120		195		495	
2	240		315		420		135		435	
3	120		630		315		360		270	
4	225		120		750		375		390	
5	270		555				195		135	

Ein Gemisch von 0,9ml Serum und 0,1ml EDTA wurde mit Mengen von 0,02 - 0,1ml kons. HCl versetzt, wobei jeweils wiederum 5 Bestimmungen durchgeführt wurden. Alle Serumproben wurden durch eine einmalige Venenpunktion von der gleichen Versuchsperson gewonnen.

Tabelle 4:

No.der Se- rumprobe	(a)	(b)
	Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$
1	67	100
2	67	67
3	100	100
4		267
5		67

Tabelle 5:

No.der Probe	Zink in $\mu\text{g}/100\text{ml}$
1	167
2	167
3	133
4	167
5	167

Tabelle 6:

No.der Se- rumprobe	0,02ml konz.HCl	0,04ml konz.HCl
	Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Zn in $\mu\text{g}/100\text{ml}$
1	1086	982
2	1071	1071
3	1086	1057
4	1071	955
5	941	955

untermenzt. Dieses Gemisch wurde mit 0,02 - 0,04ml konz. HCl versetzt und das Eiweiß mit 0,2ml 20%-iger TCA gefällt.

Alle Serumproben stammten von der gleichen Versuchsperson.

Bei der Analyse zeigte sich, daß in keinem Fall der einer 1200 µg/100ml Zinkstammlösung entsprechende Zinkwert von 1200 µg/100ml erreicht wurde (Tabelle 6, Seite 11).

Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Intensitätsschwankungen der Hohlkathodenlampe während des Messvorganges geringfügige Verfälschungen der Messergebnisse bewirken können, legen die teilweise recht beträchtlichen Schwankungen bei den Serumzinkanalysen folgende Interpretation nahe: Die konz. HCl führt, wobei es gleichgültig ist, ob sie fraktioniert oder in einer Portion zum Serum zugegeben wird, zu Eiweißkoagulaten, die u.U. so klein sein können, daß sie auch bei größter Genauigkeit mit dem Glasstab nicht mehr zerrieben werden können. In diesem Fall würde die Säure nicht eine vollständige Herauslösung des Zinks aus dem Eiweißzinkkomplex bewirken, sondern würde zu Einschlüssen des Zinks in Eiweißkoagulaten führen, so daß eine unkontrollierbare Menge des Metalls der Analyse entgehen würde. Daher ist eine Verbesserung der Ergebnisse durch höhere Konzentrationen der HCl nicht zu erreichen.

B. Da die von Honegger (19) zur Analysenvorbereitung angegebene Methode nicht befriedigte, wurden Serum und Leukozyten nach Vortrocknung im Brutschrank bei 120° in einem Muffelofen 12 - 13h bei 600°C verascht, und der weißgräuliche Rückstand mit 1ml 0,1n HNO₃ aufgelöst und direkt analysiert.

Diese Untersuchungen wurden bei 40 Gesunden und 42 Diabetikern durchgeführt.

Da auch bei sorgfältigstem Arbeiten geringfügige Erythrozytenbeimengungen zu den Leukozytenproben nicht zu vermeiden waren, wurden die roten Blutkörperchen bei jedem 3. Patienten in einer Thoma-Kammer gezählt. Die dabei beobachteten Erythrozyten schwankten zahlenmäßig zwischen 2000 - 3000/ccm Leukozytenprobe, so daß für jede Leukozytensuspension eine Erythrozytenverunreinigung von $3 \cdot 10^6$ Zellen angenommen wurde. Unter Berücksichtigung des von Vallee und Gibson (37) für 10^6 Erythrozyten angegebenen Zinkwertes ($1,34 \pm 0,20/\mu\text{g} \cdot 10^{-3} / 10^6$ Zellen) wurde für jede Leukozytenprobe eine durch Erythrozyten bedingte Zinkmenge von $0,00402/\mu\text{g}$ angenommen.

Ermittelt wurden jeweils die Streuungen der einzelnen Gruppen. Der Vergleich der Gruppen untereinander erfolgte mit Hilfe des t-Testes.

Tabelle 7, Seite 15 gibt die Serum- und Leukozytenzinkwerte der gesunden Versuchspersonen, Tabelle 8, Seite 17 die der Diabetiker der ersten Gruppe (Blutzuckerwerte 150 - 250mg%) und Tabelle 9, Seite 19 die der Diabetiker der zweiten Gruppe (Blutzuckerwerte größer 250mg%) wieder.

Errechnet wurden für die Gesunden und Diabetiker folgende Werte:

• Gesunde:

- Serumzinkmittelwert von 40 Versuchspersonen:

$98/\mu\text{g}/100\text{ml}$ ($S=30,30$)

Die Serumzinkwerte schwankten von 41 - $154/\mu\text{g}/100\text{ml}$

- Leukozytenzinkmittelwert von 30 Versuchspersonen:

$0,016/\mu\text{g}/10^6$ Zellen ($S=0,0084$)

Die Werte schwankten von 0,004 - $0,041/\mu\text{g}/10^6$ Zellen

• Diabetiker:

Diabetiker mit Blutzuckerwerten von 150 - 250mg%
(Gruppe 1):

- Serumzinkmittelwert von 22 Versuchspersonen:
123 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ($S=51,08$)
Die Werte schwankten von 32 - 253 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
- Leukozytenzinkmittelwert von 20 Versuchspersonen:
0,013 $\mu\text{g}/10^6$ Zellen ($S = 0,0083$)
Die Werte schwankten von 0,005 - 0,036 $\mu\text{g}/10^6$ Zellen

Diabetiker mit Blutzuckerwerten größer als 250mg% (Gruppe 2)

- Serumzinkmittelwert von 20 Versuchspersonen:
131 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ($S=52,15$)
- Die Werte schwankten von 32 - 300 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
- Leukozytenzinkmittelwert von 20 Versuchspersonen:
0,015 $\mu\text{g}/10^6$ Zellen ($S=0,0064$)
Die Werte schwankten von 0,005 - 0,031 $\mu\text{g}/10^6$ Zellen

Diabetiker beider Gruppen zusammengefaßt:

- Serumzinkmittelwert von 42 Versuchspersonen:
127 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ($S=50,89$)
Die Werte schwankten von 32 - 300 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
- Leukozytenzinkmittelwert von 40 Versuchspersonen:
0,0145 $\mu\text{g}/10^6$ Zellen ($S=0,0069$)
Die Werte schwankten von 0,005 - 0,036 $\mu\text{g}/10^6$ Zellen

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Diabetikergruppen konnten weder für die Serumzinkwerte noch für die Leukozytenzinkwerte gefunden werden.

Ein Zusammenhang zwischen Alter, Dauer der Erkrankung, Behandlungsschema und Komplikationen der Diabetiker einerseits und Serum- bzw. Leukozytenzinkwerten andererseits konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Beim Vergleich der Diabetiker mit den gesunden Versuchspersonen erwies sich die Erhöhung der Serumzinkwerte der

Tabelle 7:

Geschlecht	Alter in Jahren	Serumzink /ug/100ml	Leukozytenzink /ug/10 ⁶ Zellen
m	25		0,041
w	24	126	0,015
w		126	0,014
m	38	60	
w	27	135	0,014
w	22	105	0,027
w	23	60	0,028
w	20	128	0,021
m	26	105	0,013
w	26	126	0,011
w	26	154	0,013
w	18	77	0,004
w	18	111	0,007
m	25	137	
m	25	129	
m	29	137	
m		89	
m	27	97	0,021
m	25	130	
m	25	122	
w	23	122	
m	25	105	
w	45		0,005
m	45	41	0,012
m	32	105	0,011
w		81	0,009
w		105	0,031
m	20	89	0,019
w	16	65	0,022

Tabelle 7 (Fortsetzung):

Geschlecht	Alter in Jahren	Serumzink /ug/100ml	Leukozytenzink /ug/10 ⁶ Zellen
m	22	97	0,023
w	28	89	0,013
m	53	57	0,011
m		73	
m		105	
w	21	94	0,008
w	45	86	0,015
m	26	77	0,010
w	19	94	0,012
w	31	94	0,016
m	27	86	0,026
w	33	100	
w	30	118	0,016

Tabelle 8:

Geschlecht	Alter	Komplikationen	Dauer der Erkrankung in Jahren	Behandlung*	Proteinurie	Serumzink $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Leukozytenzink $\mu\text{g}/10^6$ Zellen
W	75	-	12	T	+	210	0,036
M	16	-	10	I	+	105	0,021
W	53	-	4	T	+	105	0,023
W	56	Angiop.	12	T	+	47	0,005
W	47	-	neu entd.	T	+	253	0,017
W	70	-	13	T	-	142	0,012
W	57	-	2	T	+	95	0,008
W	59	-	2	T	+	85	0,013
M	65	Angiop.	2	T	+	174	0,009
W	62	-	16	I	+	95	0,007
W	16	-	1	I	+	111	0,018
W	52	-	4	T	+	142	0,010
M	56	-		I	-	126	
W	44	-	5	T	-	142	
M	54	-	1 Mon.	T	+	32	0,011
W	68	-	2	T	-	142	0,022
M	50	-	1	T	+	126	0,014

Tabelle 8 (Fortsetzung):

Geschlecht	Alter	Komplikationen	Dauer der Erkrankung in Jahren	Behandlung*	Proteinurie	Serumzink / $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Leukozytenzink / $\mu\text{g}/10^6$ Zellen
M	66	-	11	T	+	30	0,007
M	56	-	16	T	-	135	0,007
W	58	-	9	T	-	120	0,008
M	68	-	4	T	-	135	0,021
W	72	-	9	T	-	142	0,009

- 18 -

* T = Tabletten

I = Insulin

Tabelle 9:

Geschlecht	Alter	Komplikationen	Dauer der Erkrankung in Jahren	Behandlung*	Proteinurie	Serumzink /ug/100ml	Leukozytenzink /ug/10 ⁶ Zellen
W	75	-	7	T	+	300	0,018
M	66	-	2	T	-	111	0,016
W	59	-	1	T	+	103	0,010
W	66	Retinop.	9	T	-	205	0,024
W	63	-	3	T	+	126	0,012
W	65	-	14	I	+	142	0,013
M			neu			142	0,006
W	59	-	neu		+	87	0,013
W	46	Nephrop.	8	I	-	126	0,012
W	61	-	14	I	+	32	0,020
M	72	-	6	T	+	150	0,031
W	73	-	5	T	+	95	0,016
W	24	Nephrop.	14	I	-	126	0,015
W	66	-	6	I	+	111	0,014
M	45	-	2	T	+	111	0,021
W	65	-	1	T	-	111	0,005
W	57	-	2	T	-	142	0,010

Tabelle 9 (Fortsetzung):

Geschlecht	Alter	Komplikationen	Dauer der Erkrankung in Jahren	Behandlung*	Proteinurie	Serumzink / $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Leukozytenzink / $\mu\text{g}/10^6$ Zellen
M	69	-	4	T	+	158	0,008
W	57	-	11	I	-	95	0,017
W	57	-	2	T	-	142	0,022

* T = Tabletten

I = Insulin

Diabetiker gegenüber den Gesunden als statistisch "hoch signifikant" ($2P = 0,005$).

Ein Unterschied zwischen den Leukozytenzinkwerten der Gesunden und der Diabetiker bestand nicht.

IV. Diskussion

A. Die verschiedenen Zinkbestimmungsmethoden:

Während früher Zink durchwegs mit Dithizon bestimmt wurde, hat sich in letzter Zeit die flammenphotometrische Zinkanalyse immer mehr durchgesetzt.

Die Spurenanalyse mittels Dithizon beruht auf folgendem Prinzip: Dithizon bildet mit 21 verschiedenen Kationen Komplexsalze, sogenannte Dithizonate. Werden diese Dithizonate in organischen Solventien (z.B. Tetrachlorkohlensstoff oder Chloroform) gelöst, so entstehen gefärbte und photometrierbare Lösungen.

Liegen in einer Lösung verschiedene mit Dithizon reaktionsfähige Ionen vor, so erfordert dies eine selektive Umsetzung. Der Einfluß von nicht erwünschten Kationen auf die photometrische Bestimmung kann durch geeignete Tarnmittel, die mit bestimmten Kationen wenig dissoziierte Salze bilden, aufgehoben werden. Auf diese Weise gelingt es, das gesuchte Ion neben beliebigen Mengen an Begleitstoffen allein auszusütteln (20).

Ein solches Verfahren bringt zwar eine große Genauigkeit mit sich, erfordert jedoch einen großen Zeitaufwand und eine genaue Kenntnis der chemischen Umsetzungsvorgänge.

Im Gegensatz dazu bietet die flammenphotometrische Zinkbestimmung eine Reihe von nicht zu unterschätzenden Vorteilen:

1. In einer einzigen Lösung kann die Konzentration der meisten Metalle bestimmt werden, ohne chemische Fremdverfahren anwenden zu müssen.
2. Der Zeitbedarf ist geringer.
3. Der Substanzbedarf ist geringer.

4. Man erhält eine gute, z.T. bessere Genauigkeit, insbesondere beim Vorliegen von geringen Konzentrationen.
5. Störungen von anderen gleichzeitig anwesenden Metallen sind praktisch nicht möglich, da nur an einer ganz bestimmten Resonanzlinie absorbiert wird.

Da die Flammenphotometrie auf Relativmessungen beruht, ist man auf Vergleiche mit Eichsubstanzen angewiesen. Der Aufwand an Apparatur und der große Arbeitsaufwand für das einmalige Einrichten einer Methode für einen bestimmten Anwendungsfall lohnt sich nur, wenn viele gleichartige Analysen durchgeführt werden (17).

Ein von McNary (29) angegebenes cytochemisches Verfahren bietet außerdem die Möglichkeit, das Zink der Leukozyten zur Darstellung zu bringen: Blutaussstriche werden mit einer Dithizonlösung gefärbt, wobei die zinkhaltigen Granula mit braungelber Farbe zur Darstellung gelangen. Anschließend werden die Zellen ausgezählt und nach ihrem Zinkgehalt beurteilt.

B. Ich möchte jetzt auf die allgemeine Bedeutung des Zinks im Stoffwechsel eingehen.

1. Zinkaufnahme und Zinkausscheidung:

Nach Vallee (36) schwankt der Zinkgehalt eines erwachsenen Menschen zwischen 1,36 und 2,32 Gramm. Von dieser Zinkmenge befinden sich etwa 2% im Blut, der weitaus größte Teil verteilt sich auf die übrigen Organe und Gewebe des Körpers.

Die tägliche Aufnahme von Zink in den verschiedensten Nahrungsmitteln liegt bei etwa 10 - 15mg (27). Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich in den Faeces. Mit dem Urin wird nur ein kleiner Teil wieder ausgeschieden, etwa 0,3 - 0,4mg pro Tag, wobei bemerkenswert ist, daß auch durch sehr hohe Zinkgaben keine wesentliche Änderung der Urinausscheidung erreicht wird.

Untersuchungen mit Zink-65 haben gezeigt, daß das Metall, i.v. injiziert, in 3h zu etwa 90% den Blutstrom verlassen hat (8). Sheline und Mitarbeiter (34) beobachteten an Hunden, daß nach i.v. Zink-65-gaben 38% des Metalls sich nach 3h in der Leber befanden. Nach 170h waren es demgegenüber nur noch 3,5%. Die Hauptmenge des injizierten Metalls war in andere Gewebe abgewandert. Nur geringfügige Mengen hatten in der Zwischenzeit den Organismus verlassen.

2. Das Zink im Blut:

Nach Vallee und Gibson (37) verteilt sich die Hauptmenge des im Blut kreisenden Zinks mit 75% in die Erythrozyten, es folgt dann das Plasma mit einem Zinkgehalt von 22%, der Rest von 3% befindet sich in den Leukozyten.

a. Das Zink im Serum:

Vikbladh (39) unterscheidet im Serum zwischen einer locker- und einer festgebundenen Serumzinkfraktion. Während sich das festgebundene Zink - 26% des gesamten Serumzinks - ausschließlich in den Globulinen findet, ist die lockere Fraktion sowohl an die Globuline (24%) als auch an die Albumine (50%) gebunden.

Dieser Befund wurde von Dennes und Mitarbeitern (8) bestätigt, nur fanden diese Autoren, daß der Zinkgehalt des Albumins und des Globulins sehr variieren kann, was sicherlich mit der lockeren Bindung des Zinks an diese Serumeiweißfraktionen zusammenhängt, während als Träger des festgebundenen Zinks die Globuline anzusehen sind.

Die Verteilung des Zinks gestaltet sich nach diesen Autoren folgendermaßen:

Albumin	22 - 38%
α_1 -Globulin	25 - 34%
α_2 -Globulin	23 - 26%
β -Globulin	15 - 17%
γ -Globulin	1%

6h nach Injektion von Zink-65 (47) erwiesen sich 53% des noch im Blut nachweisbaren Zinks locker, 47% fest an Serumeiweiß gebunden. Auf die einzelnen Serumeiweißfraktionen verteilt, ergab sich folgendes Bild:

Serum	53% AF	
	47% NAF	
Albumin	82% AF	
	18% NAF	
α_1 -Globulin	5% AF	AF = abspaltbare Zinkfraktion
	95% NAF	NAF = nicht abspaltbare Zinkfraktion
α_2 -Globulin	14% AF	
	86% NAF	
β -Globulin	78% AF	
	22% NAF	
γ -Globulin	20% AF	
	80% NAF	

Mit dem Abfall der Gesamtradioaktivität des Serums verschwindet zunächst einmal das hauptsächlich an das Albumin gebundene Zink, während das an die α_1 - und α_2 -Globuline gebundene Zink länger im Blut verweilt.

Die Autoren glauben, daß das Albumin der Zinkübermittlung zwischen Resorptions-, Verbrauchs- und Depotorganen dient, also eine Zinktransportfunktion im Blut übernommen hat. Für die α -Globuline wurde zur Diskussion gestellt, daß es sich möglicherweise um Zinkproteide mit spez. biologischen Funktionen handelt.

Die Fähigkeit des Plasmas zusätzliches Zink zu binden ist sehr groß, so daß praktisch keine Sättigungsgrenze für Zink besteht (3).

Die Stabilität des Zinkeiweißkomplexes bei verschiedenen Säuregraden erwies sich umso geringer, je tiefer das pH unter den Neutralpunkt sank (3).

Die bisher gemessenen Zinknormalwerte sind aus Tabelle 10, Seite 28 zu erssehen.

Von Berfenstam (3) durchgeführte Serumzinkanalysen bei der gleichen Versuchsperson im Abstand von jeweils einigen Wochen ergaben geringfügige Änderungen des Serumzinks, die jedoch statistisch nicht signifikant waren. Untersuchungen bei 13 älteren Versuchspersonen (60 - 93 Jahre) ergaben einen Serumzinkwert von im Mittel $122 \pm 6 \mu\text{g}/100\text{ml}$. Auch diese Erhöhung erwies sich gegenüber dem von Berfenstam angegebenen Normalwert als nicht signifikant.

Während also im Alter keine nennenswerte Abweichung des Serumspiegels von der Norm zu beobachten ist, zeigt sich bei Neugeborenen eine deutliche Erhöhung des Serumzinks (3, 30, 39), wobei beachtenswert ist, daß der Gehalt des Serums an Zink um so höher ist, je jünger die Frucht ist (3, 30).

b. Zink in den Erythrozyten:

In den Erythrozyten ist Zink ein Bestandteil der Carboanhydrase (21), die die Reaktion $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ katalysiert. Die Carboanhydrase ist ein Metallenzym, das Metall als einen festen Bestandteil des Proteins enthält. Wird das Zink durch einen Eingriff vom Protein getrennt, so wird dadurch das Enzym inaktiviert (36).

Sicherlich ist jedoch die Carboanhydrase nicht für den Gesamtzinkgehalt der Erythrozyten verantwortlich. Ebenso wie mit Zink-65 markierte Erythrozyten einen Teil ihres Zinks an das Plasma abgeben können, so können sie auch radioaktives Zink aus dem Plasma aufnehmen. Dieses aufgenommene Zink stellt möglicherweise einen nicht unbedeutenden Teil des mobilisierbaren Körperzinks dar.

Der Zinkgehalt der Erythrozyten liegt im Neugeborenenalter wesentlich niedriger als bei Erwachsenen. Die niedrigsten Werte wurden in der Foetalperiode gefunden (3,30). Erst im spätesten Kindesalter wird der Wert des Erwachsenen erreicht.

c. Zink in den Leukozyten:

Die Leukozyten enthalten 3% des gesamten Blutzinks. Im Vergleich mit dem Erythrozyt besitzt der einzelne Leukozyt 25x mehr Zink als jener (37).

Tabelle 11, Seite 28 zeigt die Leukozytenzinkwerte umgerechnet auf 10^{10} Zellen.

Untersuchungen von Dennes und Mitarb. (8) haben gezeigt, daß die Aufnahme von Zink-65 in die Leukozyten sehr rasch vor sich geht. Im Gegensatz dazu wird das einmal aufgenommene Zink jedoch nur sehr langsam wieder abgegeben.

Nach Hoch und Vallee (18) finden sich pro Gramm Leukozytenprotein 82 - 117 μ g Zink. Das Zink ist dabei fest an das Protein gebunden.

Das aus menschlichen Leukozyten gewonnene Protein ist für etwa 80% des Leukozytenzinks verantwortlich. Über die Bedeutung dieses Proteins ist jedoch noch nichts bekannt (36).

Leukozytenzinkanalysen von Gibson und Mitarb. (15) machten deutlich, daß die höchsten Zinkkonzentrationen in den neutrophilen und eosinophilen Granulozyten zu finden sind.

Wolff (42) beobachtete bei Eosinophilie des Blutes starke Zinkablagerungen in den Granula der eosinophilen Zellen, wobei der Zinkgehalt dieser Zellen ein Vielfaches der normalen Zinkkonzentration der Leukozyten betrug.

Bei Untersuchungen mittels Zink-65 fanden sich in Knochenmarksleukozyten bei Kaninchen wesentlich geringere Zinkmengen als in den Blutleukozyten. Möglicherweise nehmen die überwiegend unreifen Zellen des Knochenmarks das Zink wesentlich langsamer auf als die reifen Zellen, oder sie enthalten weniger Zink (1, 8).

Die von verschiedenen Autoren (1, 11, 42, 35) bei leukämischen Erkrankungen beobachteten erniedrigten Leukozytenzinkwerte finden evtl. in der Tatsache, daß bei diesen Er-

Tabelle 10:

Verfasser	Jahr	Anzahl der Fälle	Zink $\mu\text{g}/100\text{ml}$	Streu- bereich	Sd
Vikbladh (39)	1951	100	124	84-163	15,9
Berfenstam (3)	1952	126	109		20
Wolff (41)	1952	100	123	120-170	12,7
Auerbach (2)	1965		120		27
Prasad, Oberllas,					
Halsted (31)	1965	14	104		14
Constam, Leemann,					
Almasy, Constam(7)	1964	42	101	72-127	13,4
Vallee, Gibson(38)	1949		300		

Tabelle 11:

Untersucher	Leukozytenzink $\mu\text{g}/10^{10}$ Zellen
Vallee, Gibson (38)	320
Amann, Wolff (1)	237
Fredricks, Tanaka,	
Valentine (12)	103
Frischauf (14)	32 - 74,5*

*

angegeben in $\mu\text{g}/\text{g}$ Trockensubstanz

krankungen große Mengen unreifer Zellen im Blut sind, ihre Erklärung.

Wolff (42) konnte zeigen, daß das histochemisch nachweisbare Zink der neutrophilen und eosinophilen Zellen bei leukämischen Prozessen vermindert war. Nach entsprechender Therapie kehrten die Leukozytenzinkkonzentrationen wieder zur Norm zurück (3, 42).

Frischauf (13) glaubt, daß Veränderungen des Zinkgehaltes der Leukozyten mit Veränderungen der Aktivität einzelner Fermente im Zusammenhang stehen.

C. Der Zinkgehalt des Pankreas und experimentelle Ergebnisse bei der Diabeteserzeugung durch zinkbindende Substanzen.

1. Der Zinkgehalt des Pankreas:

Scott und Fisher (33) untersuchten Pankreasdrüsen von 14 Gesunden und 18 Diabetikern. Sie fanden dabei, daß diabetische Drüsen 1/4 des Insulingehalts und die Hälfte des Zinkgehalts nichtdiabetischer Drüsen aufwiesen. Der mittlere Zinkgehalt der nichtdiabetischen Drüsen wurde von ihnen mit 140 µg Zink/g Pankreas, der der diabetischen Drüsen mit 70 µg Zink/g Pankreas angegeben.

Die Nachprüfung dieser Ergebnisse durch Eisenbrand und Sienz (9) führte zu ganz anderen Ergebnissen: Der Zinkgehalt von nichtdiabetischen Drüsen betrug 30,6 µg Zink, der von diabetischen Drüsen 25,3 µg Zink/g fettfreie Drüse. Da die Differenz dieser Werte in der natürlichen Streubreite lag, mußte der von Scott und Fisher (33) gemachte Versuch, den unterschiedlichen Insulingehalt diabetischer und nichtdiabetischer Drüsen mit ihrem Zinkgehalt in Zusammenhang zu bringen, als gescheitert angesehen werden. Diese oben angegebenen Werte beziehen sich auf den Zinkgehalt des Gesamtpankreas.

Um einen Einblick in den Zinkgehalt der Inseln zu bekommen, untersuchten Weitzel und Mitarb. (40) die Inselorgane von Knochenfischen, bei denen endokrines und exokrines Pankreas von Natur aus weitgehend voneinander getrennt sind. Der Zinkgehalt des exokrinen Pankreas lag bei 20 - 30 μg Zink/g Frischgewicht.

Die Inselorgane erwiesen sich dagegen als sehr zinkreich: die gefundenen Werte lagen im Bereich von 100 - 600 μg Zink/g Frischgewicht.

Extrakte aus den Inselorganen lieferten hohe Insulinausbeuten. Wurden die gewonnenen Insulinmengen dem Zinkgehalt des Inselgewebes gegenübergestellt, so ergab sich unter der Annahme, daß im Inselorgan Zink und Insulin miteinander verknüpft sind, für das Insulin ein Zinkanteil von rund 2 - 9%.

Die Autoren übertrugen die oben angeführten Ergebnisse auf das Säugetierpankreas und kamen zu folgender Schlußfolgerung: "Würde das Inselzink bei Säugetieren wesentlich niedriger sein als bei Knochenfischen, z.B. im Bereich von 20 - 100 μg Zink/g Frischgewicht liegen, so würden die in den Inselzellen vorhandenen Zinkmengen nicht zur Erklärung des oft sehr eindrucksvollen histochemischen Zinknachweises in den Inseln ausreichen. Würden andererseits wesentlich größere Zinkmengen im Inselorgan der Säugetiere lokalisiert sein als bei Knochenfischen, also etwa im Bereich 1000 - 10 000 μg Zink/g Frischgewicht, so würde sich dies im Zinkgehalt des Gesamtpankreas bemerkbar machen."

Versuche über die Verteilung von Zink-65 im Pankreas der Ratte zeigten (28), daß das Zink sowohl in die Inseln als auch in den exkretorischen Pankreasteil eindringt. Während etwa 58% des injizierten Metalls mit einer Halbwertszeit von etwa 40 Std. durch den exkretorischen Teil wieder ausgeschieden wird, bleibt der Rest über längere Zeit im Inselorgan. Mit der Aus-

scheidung nimmt der Zinkanteil des exkretorischen Drüsengewebes ab, während der des Inselgewebes hochbleibt.

2. Die Diabeteserzeugung durch zinkbindende Substanzen:

Wird Versuchstieren Alloxan oder Dithizon injiziert, so entwickelt sich ein Diabetes mellitus. Alloxan und ebenso das Dithizon schädigen isoliert fast ausschließlich die β -Zellen und rufen auf diesem Wege einen echten Pankreasdiabetes hervor.

Maske und Mitarb. (26) beobachteten nach Alloxaninjektionen bei Hunden Anstiege des Serumzinks, die auf eine durch das Alloxan bedingte Hämolyse der Erythrozyten zurückzuführen waren. Wurden die Tiere mit α -Tokopherol vorbehandelt, so konnte die Hämolyse verhindert werden. Bei diesen Tieren zeigte sich dann deutlich ein Abfall des Serumzinks, der von einer über der Normalausscheidung liegenden Zinkausscheidung im Urin begleitet wurde. Diese über der Norm liegende Zinkausscheidung wurde damit erklärt, daß Alloxan einen Teil des Serumzinks in Freiheit setzt und harnfähig macht.

Gleichzeitig damit spielten sich Veränderungen an den Inseln ab: 3h nach der Alloxaninjektion wurden einzelne Pyknosen gefunden, das Zink nahm kontinuierlich in den zugrundegehenden Inseln ab.

Nahrungsentzug führt bei Versuchstieren zu einer Zinkanreicherung in den Inseln (25,46). Wolff und Mitarb. (46) beobachteten dabei eine Zunahme des β -Zellzinks bis zu 70% der Norm während der ersten vier Tage.

Wurden reichlich Kohlenhydrate gegeben, so verschwand das Zink aus den Inseln (25).

Glukoseinjektionen führten stets zu einer beträchtlichen Abnahme des histochemisch nachweisbaren Inselzinks (25,46). Wurde Kaninchen nach Glukosebelastungen Alloxan injiziert, konnte kein Diabetes mehr erzeugt werden und histochemisch

waren keine Degenerationerscheinungen in den β -Zellen nachweisbar. Die Inseln waren schon vor der Alloxangabe praktisch ohne Zink. Aus der ebenfalls fehlenden Hypoglykämie schlossen die Autoren, daß auch kein Insulin mehr in den Inseln war.

Ebenso wie mit Alloxan kann auch mit Diphenylthiocarbazon (Dithizon) ein Diabetes mellitus erzeugt werden.

Wolff und Mitarb. (44) beobachteten nach Dithizoninjektionen bei Hunden und Kaninchen folgendes:

- a. Das Serumzink war bis auf das Doppelte der Norm vermehrt. Teilweise beruhte dies auf einer Hämolyse der Erythrozyten.
- b. Zink wurde in nicht unbeträchtlichem Maße durch die Nieren ausgeschieden.
- c. In den Inseln traten kleinste Flecken auf, die die Farbe des Zinkdithizonats zeigten.

Dithizongaben führten bei Kaninchen zu folgenden Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels:

- a. 10% der Tiere zeigten eine 2 - 6tägige Hyperglykämie.
- b. 50 - 60% der Tiere entwickelten einen bleibenden Diabetes, der sich über eine Hyperglykämie und eine nachfolgende Hypoglykämie herausbildete.
- c. 30% der Tiere verendeten in der prädiabetischen Hypoglykämie.

An den Inseln konnte folgender Befund erhoben werden:

- a. Die β -Zellen wurden teilweise bzw. vollständig nekrotisch.
- b. Histochemisch zeigte sich im Anschluß an die Dithizoninjektion ein partieller bzw. totaler Schwund des Zinks aus den β -Zellen.

Untersuchungen von Maske (24) zeigten, daß die Inselzellgranula die Träger des Zinks sind. Außerhalb der Granula konnte kein Zink nachgewiesen werden. Die Granula waren zum größten Teil nächst den Kapillaren zu beobachten. Die Tatsache, daß nach Dithizon i.v. nicht alle Inseln gleichmäßig gefärbt waren, führt der Verfasser auf eine alternierende Funktion verschiedener Inseln desselben Pankreas zurück. Die nach Injektion von diabetogenen Substanzen beobachteten tödlichen Hypoglykämien beruhen wahrscheinlich auf einer Abgabe des Insulins aus den zugrunde gehenden Inseln.

Nach Manifestation eines experimentell erzeugten Diabetes enthalten die Inseln fast kein Zink mehr: Wahrscheinlich ist die Ursache der fehlenden Zinkspeicherung im Mangel an funktionstüchtigem Inselgewebe zu suchen.

Für die Diabeteserzeugung mittels Dithizon wird folgendes angenommen:

- a. Die in vitro bekannte Reaktion zwischen Dithizon und Zink findet auch in vivo statt.
- b. Die bei der Verbindung von Dithizon mit Zink ablaufenden degenerativen Zellveränderungen sind die Ursache für die Entstehung des Dithizondiabetes (44).

Grundsätzlich dürfte für den Alloxandiabetes das Gleiche gelten. Die Überlegung, daß Alloxan evtl. auch mit Insulin eine Verbindung eingehen könnte, wurde wieder fallengelassen, als sich zeigte, daß Insulin in vitro nicht mit Alloxan reagiert (25).

Hallas-Möller und Mitarb. (Hinweis bei 40) berichteten, daß zinkreiche Insulinkristalle mit etwa 2% Zink bei neutralem pH praktisch unlöslich sind, wenn die umgebende Lösung keine zinkaffinen Substanzen enthält.

Dies deutet möglicherweise darauf hin, daß Zink und Insulin in den β -Zellen eine schwer lösliche Verbindung bilden, die jedoch auf bestimmte Reize hin wieder gelöst wird, so daß dann Insulin abgegeben werden kann (40, 45, 46). Maske (24) führt an: "Glucose ist anscheinend der spezifische Reiz für die Insulinabgabe, so, daß die Erhöhung der Blutglucose direkt oder indirekt die Ursache für die Änderung der Zinkbindung des Insulins darstellt. Nach der Erhöhung des Blutglucosespiegels kommt es an der Oberfläche zu einer konkurrierenden Komplexbildung zwischen dem Inselzink und Substanzen, die infolge der Vermehrung der Blutglukose auftreten. Dadurch wird das Insulin in eine lösliche Form übergeführt und abgegeben."

D. Klinische Untersuchungen über den Zinkstoffwechsel beim Diabetes mellitus.

1. Die Harnzinkausscheidung beim Diabetiker:

Constam und Mitarb. (6) beobachteten bei Diabetikern (Dauer der Stoffwechselstörung: 1 Monat - 24 Jahre) Harnzinkausscheidungen von im Mittel $1203 \mu\text{g}/24\text{h}$. Bei Nicht-Diabetikern ergab sich ein Mittelwert von $337 \mu\text{g}/24\text{h}$. Die statistisch gesicherte Erhöhung der Zinkelimination im Urin bei Diabetikern erwies sich nicht proportional zu Diurese, Glykosurie, Ketonurie oder Blutzuckerkonzentration.

Bei Verbesserung der Stoffwechsellaage nahm die Zinkausscheidung ab.

In einer späteren Arbeit (7) versuchten die Autoren zu klären, ob die Urinzinkausscheidung Ursache oder Folge der Stoffwechselstörung sei. Sie kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

a. Wenn der Zinkverlust die Ursache für die Entstehung eines Diabetes wäre, so müßte bereits im Frühstadium der Stoffwechsel-

störung die Zinkelimination im Urin erhöht sein, ein experimentell erzeugter Diabetes müßte mit einer erhöhten Zinkausscheidung beginnen, und es müßte durch Zinkentzug ein Diabetes erzeugt werden können: bei 4 Patienten, die einen Diabetes latens aufwiesen, zeigte sich tatsächlich eine Erhöhung der Zinkausscheidung im Urin. Bei einer Alloxandiabetischen Hündin konnte jedoch erst 5 Monate nach Manifestwerden des Diabetes eine Hyperzinkurie beobachtet werden. Durch Zinkentzug bei 2 nicht-diabetischen Patienten bildete sich keine Zuckerkrankheit aus.

b. Wäre die Urinzinkausscheidung beim Diabetiker Folge der Glykosurie, so müßte sich eine Beziehung zwischen Zucker- und Zinkelimination ergeben: Die Versuche liessen jedoch eine derartige Beziehung nicht erkennen.

Die von Constam und Mitarb. (6) erhobenen Befunde wurden von Krainick und Mitarb. (22) bestätigt. Diese fanden bei Diabetikern eine um fast das Doppelte höhere Zinkausscheidung als bei Nichtzuckerkranken. Eine Beziehung zwischen Alter, Insulinbedarf, Harnmenge und Urinzuckerausscheidung einerseits und Harnzinkausscheidung andererseits konnte nicht hergestellt werden. Untersuchungen über Harnketonkörper- und Harnzinkausscheidung ergaben Anhaltspunkte für eine Korrelation derselben.

Neuere Untersuchungen von Glaubitt und Mitarb. (16) ergaben, daß die Zinkausscheidung im Urin bei alloxandiabetischen Ratten erhöht ist.

2. Serum- und Leukozytensink beim Diabetiker:

Vikbladhs (39) Untersuchungen über das Serumzink bei Diabetikern ergaben einen Mittelwert von $125 \pm 4,3 \mu\text{g}/100\text{ml}$. Dieser Wert lag im Bereich des Wertes der Gesunden, für die Vikbladhs $124 \pm 1,6 \mu\text{g}/100\text{ml}$ Zink fand.

Wolff und Amann (43) führten in einer Untersuchung an: "Bei Diabetes mellitus konnte trotz eines größeren Beobachtungsmaterials und täglichen Kontrollen keine Beziehungen zwischen den oft beträchtlichen Zinkschwankungen und den klinisch fassbaren Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels gefunden werden." Für Gesunde gaben die Autoren einen Mittelwert von $170 \mu\text{g}/100\text{ml}$ Zink an. Für die Diabetiker wurden, wie aus einer Abbildung ersichtlich, $118 \mu\text{g}/100\text{ml}$ angegeben. Trotz dieser Differenz wurden die Veränderungen bei den Diabetikern als uncharakteristisch angesehen.

Prout und Mitarb. (32) fanden bei 60 Diabetikern einen Serumzinkmittelwert von $121 \pm 44 \mu\text{g}/100\text{ml}$. Zum Vergleich dazu gaben sie einen von Vallee angegebenen Serumzinkwert für Gesunde an, der $120 \pm 19 \mu\text{g}/100\text{ml}$ betrug. Eine Einteilung der Diabetiker nach dem Schweregrad der Erkrankung ergab keine wesentlichen Differenzen im Serumzinkgehalt.

Die Frage, ob tägliche Zinkinsulininjektionen zu einer Anreicherung des Zinks im Serum führen, wurde dahingehend geklärt: Trotz der Tatsache, daß parenteral gegebenes Zink nur sehr langsam ausgeschieden wird, konnte keine Beziehung zwischen dem Plasmazinkspiegel und erwarteten erhöhten Zinkwerten durch frühere Insulinzinkgaben hergestellt werden. Ein Unterschied der Zinkkonzentration bei Diabetikern, die mit verschiedenen Mengen Insulin behandelt wurden, konnte ebenfalls nicht gefunden werden.

Berfenstam (3) stellte in einer theoretischen Betrachtung fest, daß die Zinkmenge einer täglichen Injektion von 50 Einheiten Zink-Protamin-Insulin im Vergleich zu der täglich mit der Nahrung aufgenommenen Zinkmenge verschwindend klein ist. Das Zink der Insulindosis würde nur $1/100$ der täglich aufgenommenen Menge betragen. Eine weitgehende Änderung des Serumzinks ist nicht zu erwarten, da der Plasmaspiegel von einer derartigen Zinkmenge höchstens von $100 \mu\text{g}/100\text{ml}$ auf $103 \mu\text{g}/100\text{ml}$ angehoben werden könnte.

Untersuchungen von Vikbladh (39) haben gezeigt, daß sich der Serumzinkspiegel bei Diabetikern nach Insulininjektionen nur um wenige $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ändert, wobei mehrere Kontrollen täglich durchgeführt wurden.

Im Gegensatz zu diesen Arbeiten (32, 39, 43) berichteten Constam und Mitarb. (7) über eine "stark gesichert signifikante Erhöhung des Plasmazinks beim Diabetiker". Die gefundenen Werte betrugen bei Gesunden $100,6 \mu\text{g}/100\text{ml}$ (Standardabweichung 13,4) und bei Diabetikern $110,2 \mu\text{g}/100\text{ml}$ (Standardabweichung 20,8).

Eine Beziehung zwischen Plasmazink und Schwere der Stoffwechselstörung konnte bei den Zuckerkranken nicht hergestellt werden.

Diabetiker, die keine Proteinurie aufwiesen, und deren Erkrankung länger als 10 Jahre bekannt war, schienen höhere Plasmazinkwerte als Diabetiker, deren Stoffwechselstörung noch nicht so lange dauerte, zu haben.

Eine Korrelation zwischen Plasmazink und Blutzuckerhöhe bestand nicht.

Diabetiker mit Proteinurie scheinen niedrigere Plasmazinkwerte als Diabetiker ohne Proteinurie zu haben (statistisch nicht abgesichert).

Unsere Untersuchungen erbrachten für die Diabetiker einen Serumzinkgehalt von im Mittel $127 \mu\text{g}/100\text{ml}$ ($S = 50,89$). Der entsprechende Wert für die gesunden Versuchspersonen betrug $98 \mu\text{g}/100\text{ml}$ ($S = 30,30$). Die Erhöhung der Serumzinkwerte der Diabetiker gegenüber den Gesunden ist demnach "hoch signifikant" ($2P = 0,005$).

Zuckerkrankte mit Blutzuckerwerten größer als $250\text{mg}\%$ zeigten keine nennenswerten Änderungen des Serumzinks gegenüber denjenigen mit Blutzuckerwerten von $150 - 250 \text{mg}\%$, so daß auch wir keine Abhängigkeit des Zinkgehalts im Serum von der Schwere der Stoffwechselstörung finden konnten.

19 Diabetiker mit 2 - 8jähriger Krankheitsdauer hatten einen Mittelwert von 137 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ Zink im Serum, solche mit 9 - 16 jähriger Dauer der Erkrankung einen Wert von 116 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ (14 Patienten). Der direkte Vergleich im t-Test ergab ein $t = 1,16$. Ein signifikanter Unterschied konnte damit nicht erbracht werden (Tabelle 12).

Tabelle 12:

Dauer der Erkrankung in Jahren	Serumzink in $\mu\text{g}/100\text{ml}$
2 - 8	137
9 - 16	116

Diabetiker mit Proteinurie wiesen einen Serumzinkwert von 120 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ auf, Diabetiker ohne Proteinurie dagegen einen solchen von 134 $\mu\text{g}/100\text{ml}$. Möglicherweise ist die sich aus diesen beiden Werten nicht ergebende Signifikanz in der geringen Anzahl der untersuchten Fälle zu suchen. Ein Hinweis darauf wurde auch von Constam und Mitarb. (7) gemacht, die zu dem gleichen Ergebnis kamen.

Beziehungen zwischen Serumzink und der Art der Behandlung der Diabetiker (Diät, Tabletten, Insulin) oder bekannten Komplikationen des Krankheitsverlaufes (Retinopathie, Angiopathie, Nephropathie) konnten nicht hergestellt werden.

Den von Constam und Mitarb. (7) und von uns erhaltenen Ergebnissen liegt die Trockenveraschung des Serums zugrunde. Demgegenüber benutzten Vikbladh (39) und Wolff, Amann (43) zur Extraktion des Zinks aus dem Serum Säuren. Wie eingangs

gezeigt, ist es jedoch nicht immer möglich, durch eine Säureextraktion das Zink vollständig aus den organischen Substanzen herauszulösen.

Prout und Mitarb. (32) wandten ebenfalls die Trockenveraschung bei der Aufarbeitung der Seren der Diabetiker an. Zum Vergleich benutzten sie jedoch einen Serumzinkmittelwert für Gesunde, den andere Autoren ermittelt hatten. Möglicherweise liegt hierin der Grund für den Unterschied des Serumzinks bei Gesunden und Diabetikern.

Eine befriedigende Erklärung für den Unterschied der Serumzinkwerte bei Zuckerkranken und stoffwechselgesunden Vergleichspersonen kann bisher noch nicht gegeben werden. Der Mechanismus, bzw. die Mechanismen, die bei den Diabetikern eine Erhöhung des Serumzinks bewirken, sind unbekannt. Vielleicht handelt es sich um Vorgänge, die sich an den verschiedenen Serumweißfraktionen abspielen. Ob dabei nur diejenigen Eiweiße betroffen sind, die als Träger des locker gebundenen Zinks bekannt sind, oder auch die, die Träger des fest gebundenen Zinks sind, oder beide zusammen, bleibt vorderhand ebenfalls offen.

Die neben den Serumzinkanalysen von uns durchgeführten Leukozytenzinkbestimmungen konnten keinen Unterschied zwischen Gesunden und Zuckerkranken aufdecken. Die erhaltenen Werte lagen für die Gesunden bei $0,016 \mu\text{g}$ pro 10^6 Zellen ($S = 0,0084$) und für die Diabetiker bei $0,0145 \mu\text{g}/10^6$ Zellen ($S = 0,0069$). Ein Vergleich im t-Test ergab keine statistisch signifikante Differenz. Eine Gegenüberstellung des mittleren Leukozytenzinkwertes der einen Diabetikergruppe (Blutzuckerwerte von 150 - 250mg%) mit dem der anderen Gruppe (Blutzuckerwerte größer als 250mg%) konnte ebenfalls keinen Unterschied aufdecken.

Das es sich hier, soweit bekannt, um die erste bei Diabetikern durchgeführte Leukozytenzinkanalyse handelt, ist eine vergleichende Betrachtung mit anderen Autoren nicht möglich.

V. Zusammenfassung

Untersucht wurden mit Hilfe der Absorptionsflammenphotometrie Serum- und Leukozytenzinkwerte von Diabetikern, die sowohl mit Diät, Tabletten oder Insulin eingestellt waren, und von gesunden Versuchspersonen.

Die Diabetiker hatten einen Serumzinkgehalt von im Mittel $127 \mu\text{g}/100\text{ml}$ ($S = 50,89$), die gesunden Versuchspersonen einen solchen von $98 \mu\text{g}/100\text{ml}$ ($S = 30,30$). Die Erhöhung der Serumzinkwerte der Diabetiker gegenüber den Gesunden erwies sich als "hoch signifikant" ($2P = 0,005$).

Eine Korrelation zwischen Serumzink und Blutzuckerhöhe bestand nicht. Ebenso konnte keine Beziehung zwischen Serumzink und der Art der Behandlung (Diät, Tabletten, Insulin) oder bekannten Komplikationen des Krankheitsverlaufes (Retinopathie, Angiopathie, Nephropathie) hergestellt werden.

Diabetiker mit 2 - 8jähriger Krankheitsdauer hatten einen Serumzinkmittelwert von $137 \mu\text{g}/100\text{ml}$, welche mit 9 - 16jähriger Dauer der Erkrankung einen Wert von $116 \mu\text{g}/100\text{ml}$. Ein signifikanter Unterschied konnte im t-Test nicht erbracht werden.

Diabetiker mit Proteinurie scheinen niedrigere Plasmazinkwerte als Diabetiker ohne Proteinurie zu haben.

Die Leukozytenzinkanalysen ergaben für die Gesunden einen Mittelwert von $0,016 \mu\text{g}$ Zink pro 10^6 Zellen ($S = 0,084$), für die Diabetiker einen solchen von $0,0145 \mu\text{g}$ Zink/ 10^6 Zellen ($S = 0,0069$). Ein Vergleich im t-Test ergab keine statistisch signifikante Differenz.

Der mittlere Leukozytenzinkwert von Diabetikern mit Blutzuckerwerten von $150 - 250\text{mg\%}$ unterschied sich nicht von dem der Diabetiker mit Blutzuckerwerten größer als $250\text{mg\%}$.

Die allgemeine Bedeutung des Zinks im Stoffwechsel, experimentelle Ergebnisse bei der Diabeteserzeugung durch zinkbindende Substanzen und der Zinkstoffwechsel beim Diabetes mellitus wurden diskutiert.

VI. Literaturverzeichnis

1. Amann, R. und H.P. Wolff: Schwermetalle in Leukozyten.
Z.f.d.ges.exp.Med. 127, 281-292 (1956)
2. Auerbach, S.: Zinc content of plasma, blood, and erythrocytes
in normal subjects and in patients with Hodgkins
disease and various haematologic disorders.
J.of Lab.Clin.Med. 65, 628-637 (1965)
3. Berfenstam, R.: Studies on blood zinc.
Uppsala 1952, published as supplement 87 to
Acta Paediatrica
4. Braunsteiner, H.; F. Pakesch und H. Vetter: Isolierung und An-
reicherung funktionstüchtiger Leukozyten und
Thrombozyten mittels Polyvinylpyrrolidin.
Acta haemat. 8, 304-308 (1952)
5. Brunner, E. und U. Fröhwald: Die Bestimmung des Zinkgehaltes
der Leukozyten als Möglichkeit der Frühdiagnose
des Karzinoms.
Wien.Klin.Wschr. 78, 33-34 (1966)
6. Constam, G.R.; W. Leemann und F. Almasy: Über die Zinkausschei-
dung im Harn bei Diabetikern.
Schweiz.med.Wschr. 88, 1103-1105 (1958)
7. Constam, G.R.; W. Leemann; F. Almasy und A.G. Constam: Weitere
Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel bei
Diabetes mellitus.
Schweiz.med.Wschr. 94, 1104-1109 (1964)
8. Dennes, E.; R. Tupper and A. Wormall: Studies on zinc in blood:
transport of zinc and incorporation of zinc in
leukocytes.
Biochem.J. 82, 466-476 (1962)
9. Eisenbrand, J. und M. Sienz: Über den Zinkgehalt von menschlichen
Pankreasdrüsen.
Zschr.physiol.Chem. 268, 1-25 (1941)

10. Englhardt, A. und K. Jahnke: Untersuchungen über Stoffwechselvorgänge in weißen Blutzellen.
II. Zur Frage d. Enzyminduktion bei Stoffwechseländerungen: Das Enzymmuster bei Diabetes mellitus, unter verschiedenen Ernährungsbedingungen und unter dem Einfluß hormonaler Faktoren.
Klin. Wschr. 42, 1147-1152 (1964)
11. Fredrichs, R.E.; K.R. Tanaka and W.N. Valentine: Variations of human blood cell zinc in disease.
J. Clin. Invest. 43, 304-315 (1964)
12. Fredrichs, R.E.; K.R. Tanaka and W.N. Valentine: Zinc in human blood cells: Normal values and abnormalities associated with liver disease.
J. Clin. Invest. 11, 1651-1656 (1960)
13. Frischauf, H.: Untersuchungen zum Spurenelementgehalt von Leukozyten mit der Neutronen-Aktivierungsanalyse.
Folia haematologica 7, 291-302 (1963)
14. Frischauf, H.: Die Aktivierungsanalyse in der Medizin unter besonderer Berücksichtigung des Spurenelementnachweises.
Wien. Zschr. inn. Med. 45, 121-142 (1964)
15. Gibson, J.C. II; B.L. Valee; R.G. Fluharty and J.E. Nelson: Studies of zinc content of leukocytes in myelogenous leukemia.
Acta unio. internat. contra cancerum 6, 1102-1107 (1948-1950)
16. Glaubitt, D.; I.G. Rausch-Stromann und H.G. Klippel: Untersuchungen des Stoffwechsels von ⁶⁵Zn bei alloxandiabetischen Ratten.
Vortrag: 12. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und 2. Tagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Wiesbaden vom 21.-23. April 1966
17. Herrmann, R. und C. Th. J. Alkemade: Flammenphotometrie.
Springer-Verlag, 2. Auflage

18. Hoch, F.L. and B.L.Vallee: Extraktion of zinc-containing protein from human leukocytes.
J.Biolog.Chem. 195, 531-540 (1952)
19. Honegger, N.: Serum-Zink-Analysen mit Hilfe der Absorptionsflammenphotometrie.
Ärztl.Lab. 2, 41-52 (1963)
20. Iwantscheff, G.: Dithizon und seine Anwendung in der Mikro- und Spurenanalyse.
Verlag Chemie, Weinheim, 1958
21. Keilin, D. and T.Mann: Activity of carbonic anhydrase within red blood corpuscles.
Nature 148, 493-496 (1941)
22. Krainick, H.G.; B.Müller-Hill; F.E.Struwe; H.Sund und K.Wallenfels: Zink im Harn bei juvenilem Diabetes mellitus und bei Ketonaemie.
Klin.Wschr. 21, 1132-1137 (1961)
23. Kuschinsky, G. und H.Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964
24. Maske, H.: Beobachtungen über das Zink in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas und seine Beziehungen zur Inselfunktion.
Zschr.Naturforsch. 8b, 96-104 (1953)
25. Maske, H.; H.Wolff und B.Stempel: Über die Veränderungen der diabetogenen Alloxanwirkung durch vorhergehende Glucosegaben.
Klin.Wschr. 31, 79-81 (1953)
26. Maske, H.; H.Wolff; B.Stempel und F.Baumgarten: Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel beim Alloxandibetes.
Archiv.f.exp.Path.u.Pharm. 216, 457-472 (1952)
27. McLance, R.A. and E.M.Widdowson: The absorption and excretion of zinc.
Biochem.J. 36, 692-696 (1942)
28. McIsaac, R.J.: The distribution of zinc-65 in the rat pancreas.
Endocrinology 57, 571-579 (1955)

29. McNary, W.: Dithizone staining of myeloid granules.
Blood 12, 2, 644-648(1957)
30. Mischel, W.D. und R.Dreher: Der Zinkstoffwechsel in der Schwangerschaft.
Med.Welt 32, 1594-1600(1963)
31. Prasad, A.S.; D.Oberllas and J.A.Halsted: Determination of zinc in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry in normal and cirrhosis subjects.
J.Lab.Clin.Med. 66, 508-516(1965)
32. Prout, Th.E.; S.P.Aasper; Th.Lee and B.L.Ray: Zink metabolism in patients with diabetes mellitus.
Metabolism 9, 109-117(1960)
33. Scott, D.A. and A.M.Fisher: The insulin and the zinc content of normal and diabetes pancreas.
J.Clin.Invest. 17, 725-728(1938)
34. Sheline, G.E.; I.L.Chaikoff; R.B.Jones and M.L.Montgomery: Studies on the metabolism of zinc with the aid of its radioactive isotope.
I. The excretion of administered zinc in urine and faeces.
J.Biol.Chem. 147, 409-414(1943)
35. Szingielski, St. and J.Literin: The histochemical demonstration of zinc in blood granulocytes - the neer test in diagnosis of neoplastic diseases.
Cancer 17, 1381-1384(1964)
36. Vallee, B.L.: The metabolic role of zinc.
J.American Med.Association 162, 1053-1057(1956)
37. Vallee, B.L. and J.G.Gibson II: The zinc content of normal human whole blood, plasma, leucocytes, and erythrocytes.
J.Biol.Chem. 176, 445-457(1948)
38. Vallee, B.L. and J.G.Gibson II: The zinc content of whole blood, plasma, leucocytes and erythrocytes in the anemias
Blood 5, 453-466(1949)

39. Vikbladh, Inga: Studies on zinc in blood. II.
Suppl.2 to Scand.J.Clin.Lab.Invest.(Lund 1951)
40. Weitzel, G.; F.J.Strecker; U.Roester; A.M.Fretzdorf und E.Buddecke: Zink und Insulin im Pankreas von Knochenfischen.
Zschr.physiol.Chem. 295, 83-106 (1953)
41. Wolff, H.P.: Untersuchungen zur Pathophysiologie des Zinkstoffwechsels.
Klin.Wschr. 34, 409-418 (1956)
42. Wolff, H.P.: Pathophysiologie und Klinik des Zinkstoffwechsels.
Verhdl.Dtsch.Ges.Inn.Med. 70, 338-346 (1964)
43. Wolff, H.P. und R.Amann: Der Serumzinkspiegel und seine klinische Bedeutung.
Klin.Wschr. 29, 316-318 (1951)
44. Wolff, H.; H.Maske; B.Stampel und F.Baumgarten: Untersuchungen über den Dithizondiabetes.
Archiv exp.Path.Pharm. 216, 440-456 (1952)
45. Wolff, H.P. und D.Ringleb: Histochemische Untersuchungen über das Inselzink.
Zschr.ges.exp.Med. 124, 236-256 (1954)
46. Wolff, H.P.; D.Ringleb und R.Amann: Histochemische Untersuchungen über das Inselzink.
(II.Histophotometrische Messungen)
Zschr.ges.exp.Med. 126, 390-416 (1955)
47. Wolff, H.P.; J.G.H.Schmidt; G.Althaus und M.Knedel: Untersuchungen mit Zn^{65} über die Bindung des Zinks an Serumeiweißkörper.
Zschr.ges.exp.Med. 127, 362-368 (1956)

Herrn Professor Dr.med.Th.v.Uexküll danke ich
für die Arbeitsmöglichkeit in der Med.Poliklinik
und Herrn Professor Dr.rer.nat.R.Herrmann für
den Arbeitsplatz im Laboratorium für medizinische
Physik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med.G.Mähr für
die Überlassung des Themas und seine ständige
Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 27. Dezember 1940 wurde ich, Heinz Paulsen, als Kind des Ingenieurs Franz Paulsen und seiner Ehefrau Anna, geb. Steiner, in Trautenau (Sudetenland) geboren.

Nach der Aussiedlung im Herbst 1945 trat ich im Herbst 1947 in die Volksschule in Bebertal (Kr. Haldensleben) ein. Das zweite Volksschuljahr besuchte ich in Ottensen (Kr. Grafschaft Schaumburg-Lippe). 1949 - 1952 besuchte ich die Volksschule in Haina/Kloster (Kr. Frankenberg/Eder). Zu Ostern 1952 trat ich in das Edertalgymnasium in Frankenberg ein, wo ich im März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Vom SS 1961 bis WS 1963-64 war ich an der Justus Liebig-Universität in Gießen immatrikuliert, wo ich nach dem WS 1961-62 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem SS 1963 die ärztliche Vorprüfung bestand. Das SS 1964 verbrachte ich an der Universität Wien. Seit dem WS 1964-65 bin ich wieder an der Justus Liebig-Universität immatrikuliert.

Im Herbst 1966 meldete ich mich zur Ablegung der ärztlichen Prüfung, die ich im Februar 1967 bestand.

Die Arbeit begann ich im Frühjahr 1965 und beendete sie im Frühjahr 1966.

1. Die Bedeutung der...

2. Die Bedeutung der...

3. Die Bedeutung der...

4. Die Bedeutung der...

5. Die Bedeutung der...

6. Die Bedeutung der...

7. Die Bedeutung der...

8. Die Bedeutung der...

9. Die Bedeutung der...

10. Die Bedeutung der...

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546